

NEUROGÈNESI EN EL BULB OLFATORI ADULT

Andrea Martí Ralda

Grau en Biologia, Universitat Autònoma de Barcelona

1. INTRODUCCIÓ

És ben sabut que en diverses espècies de vertebrats, noves neurones poden generar-se en el bulb olfatori d'individus adults. Aquest fenomen és el que es coneix com a neurogènesi a l'adult, la qual és diferent d'aquella produïda durant el període prenatal i al començament de la vida postnatal. La neurogènesi adulta té lloc en la zona subventricular, estructura cerebral situada al llarg de les parets laterals dels ventricles laterals, sent aquesta la font de noves cèl·lules en el bulb olfatori. L'objectiu d'aquest treball és comprendre la formació de les noves neurones, la seva migració i com aquestes s'integren en el bulb olfatori. També pretén saber les funcions d'aquestes, quins factors poden modificar la neurogènesi i la possible relació entre la neurogènesi i el càncer.

2. HISTÒRIA



Santiago Ramón y Cajal: "Una vegada que el desenvolupament s'acaba, les fonts de creixement i regeneració dels axons i dendrites s'assequen irrevocablement. En els centres adults, les vies nervioses són una cosa fixa i immutable: tot el que pot morir, no es pot regenerar." D'aquesta forma Santiago Ramon i Cajal negava la capacitat de generar noves neurones en el individu adult



Joseph Altman: En els anys 60 del segle passat va fer experiments amb rates adultes, a les quals se'ls hi va administrar timidina tritidada. La posterior autoradiografia va mostrar l'existència de neurones marcades amb el radionucleòtid. Aquesta troballa indicava que en rosegadors adults, noves neurones poden arribar a existir a nivell encefàlic, contradient el dogma d'en Cajal.

4. ZONA SUBVENTRICULAR

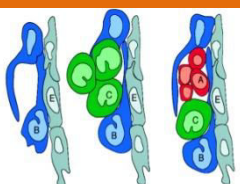
A la zona subventricular hi ha definits 4 tipus cel·lulars:

- > **Cèl·lules tipus B** o cèl·lules astrocítiques de proliferació.
- > **Cèl·lules de tipus C** o cèl·lules d'amplificació.
- > **Cèl·lules de tipus A** o neuroblasts.
- > **Cèl·lules endodimials ciliades**.

Les cèl·lules de tipus B són les cèl·lules mare de naturalesa astrocítica (les quals expressen GFAP) i aquestes estan en contacte amb les cèl·lules endodimials ciliades.

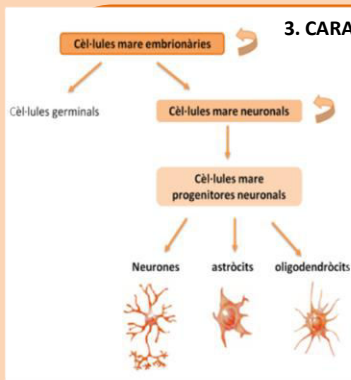
Les cèl·lules de tipus B es divideixen per donar les cèl·lules de tipus C

Les cèl·lules de tipus C es divideixen per donar cèl·lules de tipus A



S'observa la seqüència dels tipus cel·lulars involucrats en el llinatge neuronal. [2]

3. CARACTERÍSTIQUES D'UNA REGIÓ NEUROGÈNICA



Esquema sobre la formació de noves neurones

Definim regions neurogèniques a les zones del encèfal on hi ha neurogènesi, però per què la neurogènesi està activa i es manté restringida al bulb olfatori?

- > Presència de precursors neuronals.
- > Existència d'un microambient que consisteix en el contacte cèl·lula-cèl·lula i factors difusibles que permeten el desenvolupament de cèl·lules precursors.
- > Quan s'implanta una cèl·lula precursora neuronal en una regió neurogènica ha d'esdevenir una neurona

"Les cèl·lules precursors es troben integrades amb un microambient amb el qual formen una unitat funcional"

Nínxol neurogènic

5. VIA ROSTRAL MIGRATÒRIA

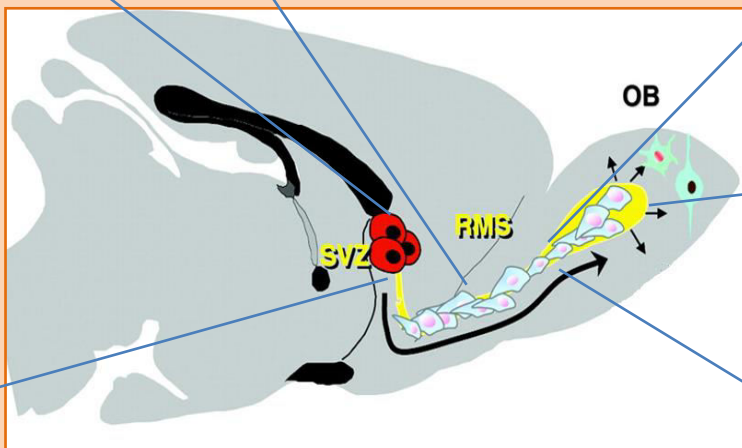
Els neuroblasts o cèl·lules de tipus A, originats en la zona subventricular, tenen que arribar fins al bulb olfatori i per tal de poder-ho fer s'han d'unir a la **vía rostral migratòria (RMS)**.

Els neuroblasts migren tangencialment els uns sobre els altres per tal de formar una cadena, i ho fan associats a les cèl·lules de tipus B. Quan els neuroblasts arriben al bulb migren radialment per tal d'integrar-se.

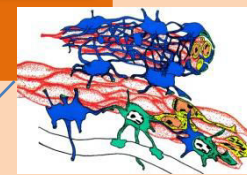
Neuroblasts
Vasos sanguinis
Cèl·lules de tipus B

Nínxol neurovascular

No es sap quin mecanisme podria guiar als neuroblasts.



Vista sagital del cervell d'una rata adulta on s'observen les cèl·lules mare neuronals en la zona subventricular i la seva migració cap al bulb olfatori. [1]



Cadena rostral migratòria (RMS) on es veuen els neuroblasts que estan migrant (vermell), els astrocits que els acompanyen (blau) i un vas sanguini a la part inferior (blanc). [3]

6. INTEGRACIÓ NEURONAL EL BULB OLFATORI

Les cadenes de neuroblasts es van separant un cop arriben al bulb i els neuroblasts migren de manera individual cap a capes més superficials, on es diferencien en:

- > **Cèl·lules granulars**
- > **Cèl·lules perigranulars**

8. FACTORS QUE MODIFIQUEN LA NEUROGÈNESI

FACTORS INTERNS

FACTORS AMBIENTALS

Factors genètics i moleculars: els gens proneurals ↑ la neurogènesi.	L'activitat física: ↑ la neurogènesi.
Factors de creixement: l'expressió d'aquests promou el reemplaçament de cèl·lules lesionades, ↑ la neurogènesi.	Ambient enriquit: ↑ la neurogènesi
Neurotransmissors: noradrenalina, serotonina i dopamina ↑ la neurogènesi.	Nicotina: ↓ de la neurogènesi.
Hormones: durant l'embaràs ↑ la neurogènesi.	Alcohol: ↓ de la neurogènesi.
Edat: ↓ de la neurogènesi.	Fàrmacs antidepressius: ↑ la neurogènesi

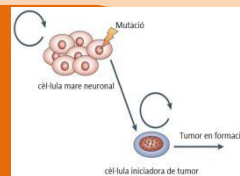
9. NEUROGÈNESI I CÀNCER

Les cèl·lules mare neuronals/poden adquirir mutacions i passen a ser:

Els seus descendents migren fora dels seus nínxols normals i envaeixen el parènquima nerviós desenvolupant un:

Cèl·lules iniciadores de tumor

Tumor



Debüt a una mutació, una cèl·lula mare neuronal esdevé una cèl·lula iniciadora de tumor, la qual ens formarà un tumor. [4]

10. CONCLUSIONS

- > Gràcies als estudis d'en Joseph Altman es va poder refutar la teoria d'en Santiago Ramón i Cajal, afirmant així la neurogènesi en el bulb olfatori adult.
- > Les noves neurones immadures que es formen en la zona subventricular han de migrar a través de la RMS per tal d'integrar-se en el bulb olfatori.

..... Però la neurogènesi existeix en tots els tetràpodes????

- La neurogènesi s'ha vist que existeix en molts animals com rosegadors, ocells... però pel que fa a humans hi ha dades contradictòries

Es pot associar a la regressió del olfacte en humans

Ha restringit la possibilitat d'utilització en teràpia de noves estratègies basades en el reemplaçament de neurones per cèl·lules mare neuronals endògenes

Recentment s'ha vist l'existència de RMS en l'encèfal humà

11. BIBLIOGRAFIA

1. O. Arias-Carrión, T. Olivares-Bañuelos, R. Drucker-Colin. **Neurogènesi en el cerebro adulto.** *Rev. Neurociència* 2007; 44: 541-550.
2. Fiona Doetsch, Isabelle Caillé. **Subventricular Zone astrocytes are neuronal stem cells in the adult mammalian brain.** *Cell* 1999; 97: 703-716
3. Arturo Alvarez-Buylla, Jose Manuel Garcia-Verdugo. **Neurogenesis in Adult Subventricular Zone.** *The Journal of Neuroscience* 2003; 22: 629-634.
4. Rolf Bjerkvig, Berit B. Tysnes, Karen S. Aboudy, Joseph Najbauer, A. J. A. Terzis. **The origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights.** *Nature Reviews Cancer* 2005; 5: 899-904